

Scienza Sette studenti nel laboratorio dove si creano i batteri OGM

«Stiamo sviluppando un modo per osservare l'intestino irritabile dal suo interno»
Parla il membro ticinese del gruppo svizzero che partecipa alla prestigiosa gara iGEM



ALL'OPERA Preparazione dei piatti di agar (gelatina contenente sostanze nutritive), l'ambiente su cui crescono i batteri sviluppati dal gruppo elvetico.

Chissà quanti medici hanno sognato la versione positiva del film del 1969 «Viaggio allucinante» che metteva in scena un microsommersibile con tanto di equipaggio miniaturizzato per entrare nei flussi sanguigni del corpo umano e vedere, per poi curare, le sue eventuali malattie. Il film ti fa sobbalzare sulla sedia perché il sottomarino (e un sabotatore) vengono poi «distrutti» da un globulo bianco. Ma l'idea di diagnosticare e magari guarire il corpo malato dal suo interno oggi non è più fantascienza. Ce ne rendiamo conto parlando con Mattia Gollub, giovane studente di informatica al Poli di Zurigo, unico ticinese a partecipare ad una singolare competizione accademica nel campo della biologia sintetica insieme a un team di altri sei studenti: l'International genetically engineered machine competition o iGEM (leggi scheda). Ma di cosa si tratta? E in che modo il lavoro di questo gruppo di ragazzi può servire a curare un corpo dall'interno? Ce lo spiega il diretto interessato.

PAGINE DI
CARLO SILINI

■ Mattia Gollub, partiamo dall'ABC. Cos'è la biologia sintetica?

«È una branca che ha lo scopo di applicare i concetti di ingegneria alla biologia. Si fondono diverse competenze - la biologia molecolare, la biofisica e, dal campo dell'ingegneria, l'informatica e matematica - per sviluppare nuovi sistemi biologici».

Di che tipo?

«In genere batteri geneticamente modificati. Si sta studiando anche come fare queste cose nelle cellule di mammiferi, per esempio. Ma si lavora di più coi batteri perché sono più semplici e conosciuti».

In cosa consiste il vostro progetto?

«L'idea riguarda il campo della diagnostica e dell'aiuto alla ricerca medica. C'è una categoria di malattie che riguardano l'intestino irritabile il cui funzionamento è ancora parzialmente sconosciuto».

Perché?

«Perché si osservano i sintomi, ma non si vedono le cause. A quel livello tutto

Mattia Gollub

Nel team il mio ruolo è legato alle mie competenze di ingegnere informatico



avviene infatti nell'intestino e non è direttamente osservabile».

Come cercate di risolvere il problema?

«Il nostro scopo è sviluppare una versione modificata di un batterio - l'Escherichia Coli, che è il classico "batterio giocattolo" da cui si parte - che poi può essere messa in una pillola. La pillola viene ingerita dal paziente e questi batteri memorizzano cosa succede nell'intestino. Una volta recuperati dalle feci, i batteri possono essere analizzati in laboratorio. Si può vedere quali molecole sono state incontrate durante la malattia. È possibile fare un confronto tra lo stato dell'intestino in un paziente sano e in un paziente affetto dalla malattia. E, finalmente, si hanno più informazioni sulle cause della malattia».

Lei è ingegnere informatico. Qual è il suo ruolo nel team?

«L'utilità di un ingegnere informatico in un progetto prevalentemente legato alla biologia? I sistemi biologici (in questi casi i batteri che sviluppiamo) sono generalmente complessi ed è difficile prevederne il comportamento e scegliere il design migliore. Creando un modello matematico del sistema possiamo simulare il comportamento in diverse condizioni e scegliere i componenti che ne garantiscono il funzionamento ottimale. La continua interazione tra simulazioni al computer e esperimenti in laboratorio è essenziale».

Il vostro è ancora un progetto allo stato teorico?

«Il progetto è in fase di sviluppo. Abbiamo finalizzato l'idea, parlando con degli esperti specializzati in questo tipo di malattie che ci hanno confermato utilità e fattibilità del progetto. Successiva-

mente abbiamo completato il design del sistema, stabilendo che geni useremo e quali processi devono succedere all'interno del batterio. Ciò che stiamo facendo adesso è l'assemblaggio del sistema. Bisogna infatti assemblare il DNA per questi batteri e teoricamente, fra qualche settimana, cominceremo con gli esperimenti».

Ma non su esseri viventi...

«No. I test vengono fatti in laboratorio per vedere se il sistema funziona in condizioni controllate. Poi, eventualmente, sempre in laboratorio avremo a disposizione dal Dipartimento di scienze alimentari un simulatore dell'intestino umano».

E una volta superati i test?

«In genere i progetti per iGEM non arrivano alla fase di commercializzazione. Sono progetti molto ambiziosi e il tempo per realizzarli è poco. Il lavoro di sette persone in sei mesi equivale a un intero lavoro di dottorato. Bisogna intenderli soprattutto come progetti esplorativi per sperimentare nuove idee e applicazioni. Ma è difficile che il team che ha sviluppato il progetto possa poi metterlo in pratica».

A COSA SERVONO?

Ecco le applicazioni più comuni di batteri geneticamente modificati:

AGRICOLTURA

- ➔ Protezione di piante dal gelo, rendendo la formazione di ghiaccio più difficile.
- ➔ Fertilizzante naturale: vive in simbiosi con le radici di alcune specie.
- ➔ Batteri che sono tossici per alcune specie agiscono come insetticidi naturali.
- ➔ Produzione di additivi alimentari.

SALUTE

- ➔ Produzione di insulina, ormone necessario per la regolazione della glicemia in persone diabetiche.
- ➔ In generale produzione di antibiotici e vaccini.

ENERGIA E INDUSTRIA

- ➔ Produzione di carburanti rinnovabili quali idrogeno ed etanolo.
- ➔ Produzione di plastiche, gomma e altri idrocarburi.

L'applicazione più importante è decisamente quella medica, economicamente redditizia.

In generale i batteri geneticamente modificati non hanno un nome nuovo (a parte forse una sigla). Di solito non si modifica il DNA dei cromosomi: si costruiscono e si inseriscono nei batteri dei plasmidi (piccoli «anelli» di DNA) contenenti i geni che definiscono le nuove funzioni del batterio.

L'esempio degli esperti è il seguente: «È un po' come andare in garage: puoi prendere la tua auto, riverniciarla e metterci dentro una macchina per il caffè, ma la marca rimane la stessa».



Lo sbocco, quindi, non è l'industria farmaceutica o medica.

«Dipende dalle norme vigenti nei vari Paesi. Il tema degli OGM è abbastanza controverso sul piano etico. Inserire organismi geneticamente modificati in un organismo umano può suscitare discussioni in vari Paesi, a cominciare dalla Svizzera. L'Università di Leiden per esempio sta lavorando a un progetto per purificare l'acqua su Marte che è molto interessante. Ma è un progetto che oggi sarebbe illegale: non è permesso contaminare Marte con batteri ter-

stri, figuriamoci con batteri geneticamente modificati. Il nostro è un lavoro soprattutto accademico».

Ma allora, se si vince il concorso cosa succede?

«Sarebbe una grande soddisfazione! Ma già la partecipazione al concorso è un'ottima referenza. Chi partecipa di solito non ha poi difficoltà a trovare una posizione di dottorato all'Università. O nell'industria farmaceutica o in altre aziende che si stanno sviluppando nel settore. L'interesse è molto alto, come dimostrano anche gli importanti spon-

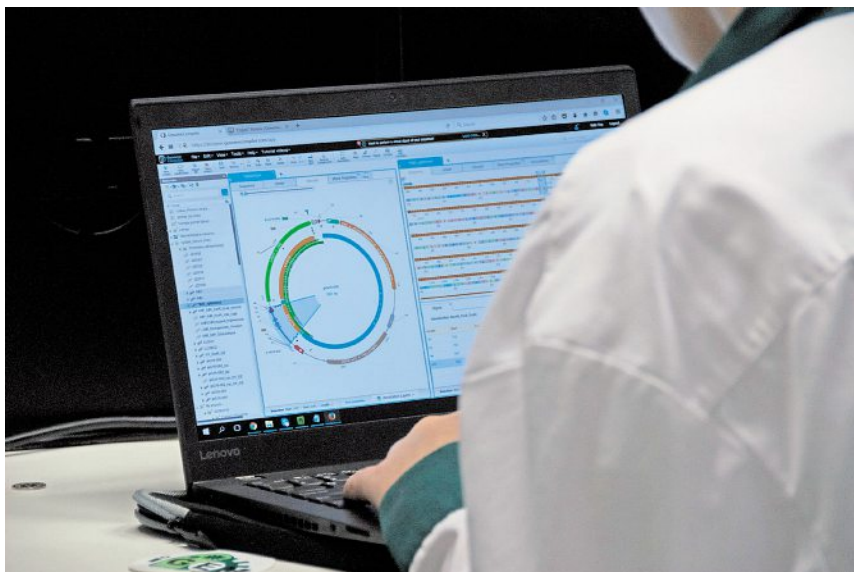
sori. E poi va ricordata la filosofia del concorso».

Cioè?

«Tutto quello che viene sviluppato nel concorso rimane di dominio pubblico».

Quindi i progetti non vengono brevettati.

«Non viene brevettato niente. L'ente che organizza la competizione, iGEM, mette a disposizione un registro dove vengono pubblicate tutte le parti sviluppate nella gara. Con parti intendo specifiche sequenze di DNA con una funzione documentata. Ogni team può



SIMULAZIONI La preparazione di un gel permette di verificare la presenza delle sequenze di DNA con cui si lavora e di separarle in base alla loro dimensione. Tramite software appositi (genomecompiler) si può progettare, visualizzare e simulare il nostro circuito genetico prima di passare alla fase di costruzione.

(Foto iGEM ETH 2016)

poi utilizzare le sequenze sviluppate in passato».

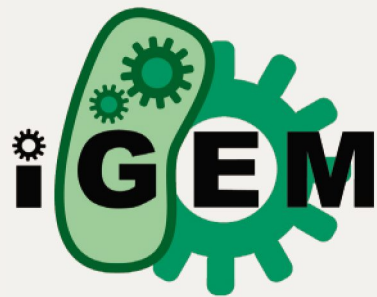
Nessuno scopo di lucro, ma sviluppo della ricerca, quindi.

«Proprio così, ricerca, ma anche divulgazione. Uno degli scopi della competizione riguarda infatti l'interazione col pubblico su questi temi. Anche per ridurre la disinformazione e, a volte, i pregiudizi sugli OGM che molti associano all'operato delle multinazionali o ai film di fantascienza».

Che impegno comporta la partecipazione al team per uno studente?

«Il prezzo da pagare è il sacrificio di un'estate (e alla fine anche di diverse notti) passata in laboratorio invece che in spiaggia. Una grande motivazione per noi studenti è la possibilità quasi unica di poter lavorare a un progetto completamente nostro. Nonostante i regolari incontri con dottorandi e professori per discutere i progressi e ricevere consigli, abbiamo completa libertà di decisione. Questo riguarda ogni aspetto del progetto: l'idea, l'organizzazione del lavoro, il contatto con gli sponsor, i media e gli esperti».

DA SAPERE



CHE COS'È

L'International genetically engineered machine competition (iGEM) è la più grande competizione nel campo della biologia sintetica. Nella sua parte finale quest'anno riunirà a Boston più di 300 team di studenti provenienti da altrettante università in tutto il mondo.

LA STORIA

La prima edizione di iGEM si è tenuta nel 2004 con 5 team americani. L'ETH partecipa dall'edizione del 2005 e ha ottenuto buoni risultati (www.bsse.ethz.ch/bpl/education/igem.html, «Past projects and achievements»).

IL LAVORO

Ogni team progetta e costruisce un organismo geneticamente modificato per una specifica funzione. Generalmente i sistemi progettati hanno applicazioni nel campo della medicina, dell'ambiente, dell'energia e dei biocarburanti.

IL TEAM ETH

È composto da sette persone, fra cui il ticinese Mattia Gollub, dell'ETH di Zurigo. C'è un informatico, un ingegnere, cinque persone dall'ambito della biologia, biologia molecolare, ingegneria biomedica e biotecnologie. Tutto il lavoro si svolge a Basilea al D-BSSE (Department of biosystems science and engineering). Nonostante si trovi in un'altra città, il D-BSSE fa comunque parte dell'ETH. Il progetto ha anche una pagina Internet (2016.igem.org/Team:ETH_Zurich) e può essere seguito su Twitter ([www.twitter.com/ETH_iGEM](https://twitter.com/ETH_iGEM)) e Facebook (www.facebook.com/iGEM.ETH.Zurich/?fref=ts).

LA RICERCA

Quest'anno il team ETH si sta concentrando su un sistema investigativo per le malattie infiammatorie croniche intestinali. Nonostante queste malattie affliggano 2,5 milioni di persone in Europa, le cause sono ancora sconosciute e difficilmente identificabili con i mezzi convenzionali.

GLI SPONSOR

La dimostrazione dell'interesse delle industrie per il lavoro svolto, il team ETH 2015 contava tra gli sponsor Novartis, Roche e Syngenta.

La scheda Ecco come funziona la biologia sintetica

Le spiegazioni tecniche e le valutazioni della Commissione nazionale di etica per la medicina in un opuscolo del 2010

■ Come funziona la biologia sintetica e come viene valutata dagli organismi svizzeri di controllo sulle biotecnologie? Nel 2010 la Commissione nazionale d'etica per la medicina (CENU) ha dedicato un opuscolo all'argomento (lo si può leggere all'indirizzo Internet http://www.ekah.admin.ch/fileadmin/ekah-dateien/dokumentation/publikationen/i-Synthetische_Bio_Broschuere.pdf). Ve ne proponiamo alcuni stralci significativi.

Gli obiettivi

«La biologia sintetica pone in primo piano la progettazione e la fabbricazione di componenti e sistemi biologici non presenti in natura come pure la ricostruzione e la riproduzione di sistemi biologici già esistenti. Per rag-

giungere tali obiettivi ricorre a metodi diversi. Gli approcci riconosciuti che vengono identificati con la biologia sintetica sono sostanzialmente tre.

■ Il primo approccio è detto anche modello di Chassis. Con un procedimento top-down (nel quale si formula una visione generale del sistema, *n.d.r.*), il genoma di un organismo vivente esistente viene ridotto ai minimi termini, ovvero a quello stadio in cui - in condizioni di laboratorio - l'organismo dispone ancora di tutte le componenti fondamentali che garantiscono una permanenza minima del sistema e un metabolismo elementare. In questo organismo, ridotto alla sua forma minima, si inseriscono appositi moduli sintetici allo scopo di indurre

l'organismo a svolgere le nuove funzioni desiderate, ad esempio produrre una determinata sostanza. Attualmente il modello è applicato unicamente a batteri e virus. Dato che prevede l'utilizzo di organismi viventi già esistenti che vengono dotati di nuove proprietà, questo orientamento della biologia sintetica può essere definito anche come ingegneria genetica estrema.

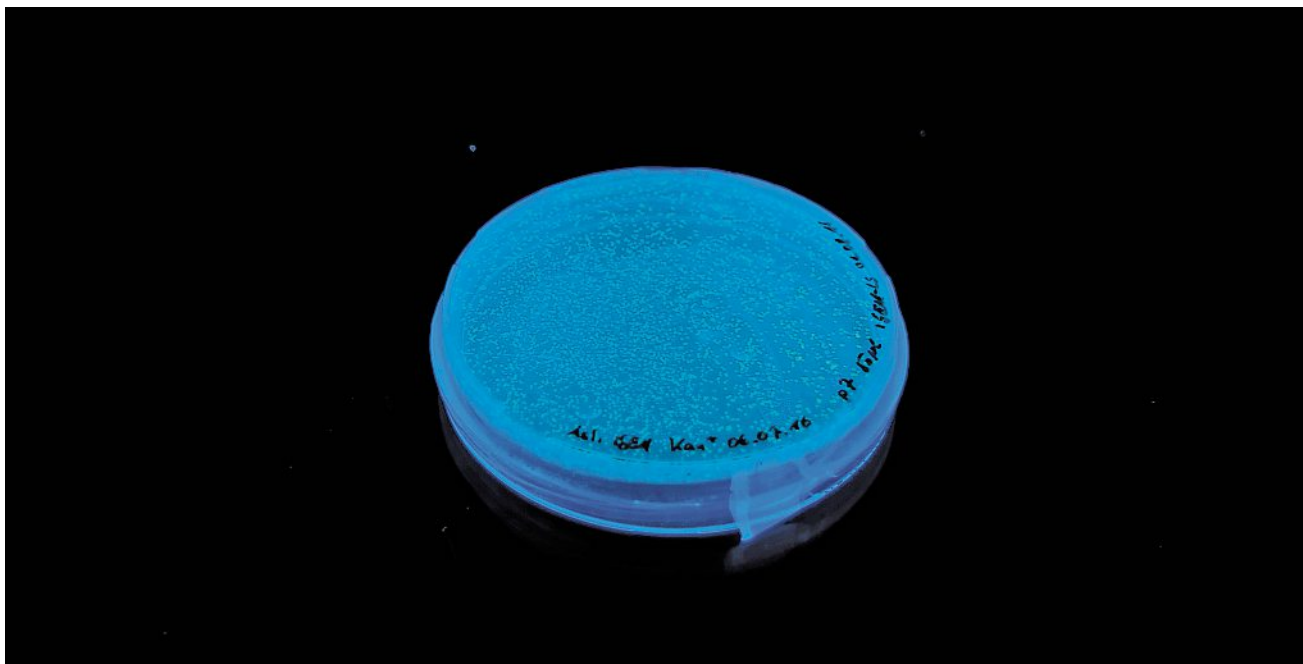
■ Il secondo approccio, detto anche modello LEGO, si basa sull'assemblaggio di biobrick - sequenze funzionali definite di DNA - secondo un procedimento bottom-up (nel quale parti individuali del sistema sono specificate in dettagli, *n.d.r.*), con l'obiettivo mirato di produrre nuove forme di vita. Procedendo

gradualmente si costruiscono sistemi chimici che presentano proprietà specifiche degli organismi viventi. Questo modello prevede l'ausilio di una tecnica che, non servendosi di organismi già presenti in natura, si spinge oltre l'ingegneria genetica. Questo approccio è chiamato anche «biologia sintetica assoluta».

I giudizi di valore

«Benché alcuni progetti a lungo termine della biologia sintetica contem-

plino la fabbricazione di tutti i tipi di organismi viventi - annota la Commissione nazionale di etica per la medicina (CENU) - attualmente l'attenzione è rivolta ai microrganismi, che sono il punto di partenza o il prodotto da sintetizzare. (...) Il modo in cui si originano gli organismi viventi, vale a dire artificialmente o in maniera naturale, non ha secondo la CENU nessuna influenza sul loro statuto morale. (...) In pratica, dunque, tutti i membri della Commissione non vedono obiezioni di carattere etico ai progetti che utilizzano microrganismi (...)». Inoltre «ritengono che sulla base dei timori fin qui espressi non vi siano, almeno per ora, gli estremi per imporre un veto ai progetti di biologia sintetica».



ORGANISMI FLUORESCENTI Piastra di Petri contenente colonie di batteri fluorescenti. «Per poter capire cosa succede al loro interno - spiega Mattia Gollub - in genere progettiamo i batteri così che diventino fluorescenti in risposta a determinati stimoli».

(Foto iGEM ETH 2016)